

Опыт клинического применения апремиласта при псориатическом артрите

Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В настоящее время для лечения псориаза и псориатического артрита (ПсА) применяется новый таргетный синтетический базисный противовоспалительный препарат (тсБПВП) апремиласт (АП) – ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4). Лечение АП способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов и уменьшению активности воспалительных изменений. В статье представлены клинические наблюдения эффективности АП при ПсА. Продемонстрировано, что при ПсА с умеренной активностью применение АП в дозе 60 мг/сут приводит к уменьшению проявлений периферического артрита, псориаза (как в режиме монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом), а также достижению низкой или минимальной активности болезни. Показано, что в целом АП хорошо переносится больными.

Ключевые слова: апремиласт; ингибитор фосфодиэстеразы 4; псориаз; псориатический артрит.

Контакты: Елена Юрьевна Логинова; eyloginova@mail.ru

Для ссылки: Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Опыт клинического применения апремиласта при псориатическом артрите. Современная ревматология. 2018;12(3):103–108.

Clinical experience with apremilast for psoriatic arthritis

Loginova E. Yu., Korotaeva T. V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The novel targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug apremilast (AP), a phosphodiesterase 4 inhibitor, is currently used to treat psoriasis and psoriatic arthritis (PsA). AP treatment can reduce the level of proinflammatory cytokines and the activity of inflammatory changes. The article describes a clinical observation of the efficacy of AP in PsA. It is demonstrated that AP used at a dose of 60 mg/day for moderate PsA activity leads to a reduction in the manifestations of peripheral arthritis, psoriasis (both during monotherapy and in combination with methotrexate), as well as to the achievement of low or minimal disease activity. It is shown that AP is generally well tolerated by patients.

Keywords: apremilast; phosphodiesterase 4 inhibitor; psoriasis; psoriatic arthritis.

Contact: Elena Yuryevna Loginova; eyloginova@mail.ru

For reference: Loginova EYu, Korotaeva TV. Clinical experience with apremilast for psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(3):103–108.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-103-108.

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и кожи с высокой распространенностью коморбидной патологии, функциональными нарушениями и снижением продолжительности жизни больных по сравнению с таковой в популяции.

Для лечения ПсА применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) внутрисуставно (в/с), базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [1–2]. Среди БПВП наиболее часто при псориазе и ПсА используют метотрексат (МТ), лефлуномид (ЛЕФ), циклоспорин и сульфасалазин (СУЛЬФ). Однако существуют ограничения для назначения стандартной системной терапии и ГИБП. Не все БПВП эффективны при псориазе. Не доказано их влияние на энтезит, дактилит и спондилит. При длительной терапии традиционными БПВП существует риск развития гепатотоксичности, а также возникновения или обострения тяжелых инфекций.

Применение ГИБП нередко сдерживается из-за появления иммуногенности (снижение эффекта терапии, ана-

филактические реакции). На фоне лечения ГИБП также могут развиваться или обостряться тяжелые инфекции, онкологические заболевания, воспалительные заболевания кишечника. В редких случаях отмечаются парадоксальные реакции (псориаз, увеит и др.). Иногда приходится увеличивать дозу препаратов (при повышенной массе тела, неэффективности терапии и т. д.). Пациенты вынуждены чаще обращаться в лечебно-профилактические учреждения, так как эти препараты вводятся парентерально и необходим строгий мониторинг результатов терапии. Таким образом, нужны новые эффективные и безопасные препараты для лечения ПсА.

В настоящее время для терапии псориаза и ПсА предложены лекарственные средства, оказывающие селективное действие на определенные звенья патогенеза заболевания, в частности на отдельные компоненты иммунного каскада. К ним относится новый таргетный синтетический БПВП (тсБПВП) апремиласт¹ (АП), специфически ингибирующий фосфодиэстеразу 4-го типа (ФДЭ4). Последняя вырабатывается (экспрессируется) лейкоцитами, а также иммун-

¹Апремиласт (Отесла®).

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ными клетками, включая дендритные клетки, Т-клетки, макрофаги и моноциты. Выявляется в эпителиальных клетках дыхательных путей, клетках кожи, гладкомышечной ткани, эндотелии сосудов и хондроцитах. Таргетное ингибирование ФДЭ4 приводит к частичному подавлению продукции провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерферон γ и интерлейкин (ИЛ) 23, и повышению выработки противовоспалительных медиаторов, включая ИЛ10, что в свою очередь способствует уменьшению клеточной инфильтрации кожи и синовиальной оболочки суставов [3–9].

С 2016 г. АП зарегистрирован в Российской Федерации и рекомендован для лечения среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза и активного ПсА у взрослых пациентов с недостаточным ответом, непереносимостью или наличием противопоказаний для применения синтетических БПВП (сБПВП), а также с ускользанием эффекта на фоне использования ГИБП [1, 2, 10]. Эффективность АП в лечении псориаза и ПсА показана в ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) [11–17], однако данных о применении АП в реальной практике в нашей стране пока нет.

Мы оценивали эффективность и безопасность АП у больных ПсА с неэффективностью и/или непереносимостью сБПВП. В настоящее время в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проводится открытое наблюдательное исследование эффективности и безопасности АП у больных ПсА. На старте исследования всем пациентам с активным ПсА назначали монотерапию АП в таблетках, начиная с 10 мг/сут, с ежедневным увеличением дозы на 10 мг до 60 мг/сут (период титрования), после чего они продолжали принимать препарат по 30 мг 2 раза в сутки. Через 14 нед, а затем каждые 3 мес оценивали количество больных, достигших умеренной (DAPSA >14–28) и низкой (DAPSA >4–14) активности болезни, ремиссии (DAPSA \leq 4) и минимальной активности заболевания (МАЗ). Состояние расценивали как МАЗ при наличии 5 из 7 следующих признаков: число припухших суставов (ЧПС) \leq 1; число болезненных суставов (ЧБС) \leq 1; индекс тяжести псориаза (PASI) \leq 1 или площадь псориаза (BSA) \leq 3%; оценка боли пациентом (ОБП) \leq 15 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); оценка активности заболевания пациентом (ОЗП) \leq 20 мм по ВАШ; индекс HAQ \leq 0,5; \leq 1 болезненный энтезис.

Ранее пациенты получали сБПВП, главным образом метотрексат (МТ). Однако сопутствующие заболевания, такие как вирусный гепатит С или жировой гепатоз, хронические инфекции дыхательных путей, латентная туберкулезная инфекция, воспалительные заболевания кишечника либо нежелательные явления (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта или крови, препятствовали проведению терапии в адекватной дозе. В ближайшее время будут представлены первые результаты этого исследования: наблюдения в течение 3,5 и 6 мес 20 пациентов (9 мужчин и 11 женщин) с ранним ПсА, соответствующих критериям CASPAR (2006), средний возраст – 39,1 \pm 10,6 года, медиана длительности ПсА – 7 (4; 24) мес, псориаза – 36 (12; 84) мес.

Приводим клинические наблюдения, демонстрирующие наш опыт применения АП у пациентов с ПсА.

Больной А., 35 лет, обратился в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в июне 2017 г. Страдает ПсА с 2002 г., в течение

16 лет. Одновременно появились псориатические высыпания на коже волосистой части головы, локтей и боль в левом коленном и левом локтевом суставах, поясничном отделе позвоночника. Наблюдался по месту жительства с диагнозом ПсА. Периодически принимал НПВП (мовалис 15 мг).

В мае 2014 г. развился острый дактилит II и III пальцев правой стопы, возникли боль в тазобедренных суставах, синовит правого коленного сустава. Госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, назначена терапия: метипред 4 мг/сут, ГК в/с, аркоксиа 90 мг/сут, МТ в подкожной форме (методжект) 10–15 мг/нед. В связи с упорным рецидивирующим синовитом 12.12.2016 была проведена артроскопическая синовэктомия правого коленного сустава. Но уже 23.12 возникло обострение: боль в плечевых, правых коленном и локтевом суставах с ограничением движений в них, дактилит правой стопы. С января 2017 г. была возобновлена терапия методжектом, выполнено 4 инъекции по 10–10–15–20 мг/нед, после каждой инъекции отмечался жидкий стул с примесью крови. Проведена колоноскопия с биопсией тонкой кишки, при которой выявлены признаки диффузной воспалительной инфильтрации, единичные фолликулы, дегенеративная перестройка, а также биопсия толстой кишки, при которой определялись признаки диффузной лимфоцитарной инфильтрации, очаговой дегенерации эпителия крипт, формирования лимфоидных фолликулов. Консультирован проктологом, установлен диагноз: хронический терминальный илеит, хронический колит, данных в пользу воспалительного заболевания кишечника не получено.

С 23.02.2017 принимал СУЛЬФ 2 г/сут и метипред 4 мг/сут, сохранялась потребность в частом в/с введении дипроспана в правый коленный сустав.

Перед назначением ГИБП проконсультирован фтизиатром. Диаскинтест 21.02.2017 положительный (папула 15 мм, гиперемия 22 мм). Рентгенография и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: патологии в легких не выявлено. В связи с наличием латентной туберкулезной инфекции назначен курс превентивной противотуберкулезной терапии изониазидом в течение 3 мес.

С мая 2017 г. – рецидивирующий синовит правого коленного сустава, артрит II и V пястно-фаланговых суставов (ПФС) правой кисти, плюснефаланговых (ПлФС) и межфаланговых суставов правой стопы, деформация II пальца левой стопы, артрит и сгибательная контрактура правого локтевого сустава, субфебрилитет, повышение острофазовых показателей. Повторное в/с введение ГК – без эффекта, возобновил прием метипреда 4 мг/сут, НПВП.

При осмотре общее состояние удовлетворительное. Рост – 180 см, масса тела – 105 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 32,4 кг/м², окружность талии – 112 см. Псориатические бляшки на коже волосистой части головы и в области локтей, BSA – 1,5%. Ониходистрофия I пальцев кистей. Артрит правого локтевого, правого коленного, II и III правых и IV левого ПФС и III левого проксимального межфалангового сустава (ПМФС) кистей, II, III, IV правых и III левого ПлФС стоп и II, III, IV правых и III левого ПМФС стоп. Острый дактилит II и III пальцев правой и III пальца левой стопы. Деформация IV пальца левой кисти по типу «шеи лебедя», молоткообразная деформация II пальца левой стопы. Сгибательная контрактура локтевых суставов (больше справа). ЧБС – 15 (из 78); ЧПС – 14 (из 76). Энтезис в месте прикрепления ахиллова сухожилия к правой пяточной кости. Поясничный лордоз сглажен. Огра-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ничение движений в грудном и поясничном отделах позвоночника: экскурсия грудной клетки — 3,5 см, симптом Шобера — 4 см, расстояние подбородок — грудина — 0 см, расстояние затылок — стена — 0 см. ОЗП — 39 мм по ВАШ, общая оценка активности заболевания врачом (ОЗВ) — 42 мм, ОБП — 40 мм. DAPSA — 37,44, что свидетельствует о высокой активности ПсА. HAQ — 0,625, что указывает на ограничение функциональной способности. По внутренним органам без особенностей. Результаты лабораторных исследований: СОЭ — 8 мм/ч, СРБ — 5,4 мг/л, ревматоидный фактор IgM < 9,5 МЕ/мл, HLA-B27 положительный.

При рентгенологическом исследовании кистей и стоп выявлены сужение щелей многих суставов, множественные эрозии ПФС, ПМФС, ПлФС с подвывихами некоторых суставов стоп, деформация и укорочение II пальца левой стопы. При исследовании кистей и лучезапястных суставов, плюсен и фаланг стоп определялись признаки эрозивного артрита с подвывихами. При исследовании таза в области крестцово-подвздошных суставов обнаружены незначительный субхондральный склероз, местами нечеткость контуров суставных поверхностей. В области тазобедренных суставов — субхондральный склероз, сужение щелей до 3,8 мм, вытянуты наружные углы вертлужных впадин, небольшие остеофиты на краях. Заключение: двусторонний коксартроз, двусторонний сакроилиит I–II стадии.

При УЗИ коленных суставов выявлен активный синовит; при УЗИ пяточных областей — признаки энтезопатии ахиллова сухожилия с двух сторон, плантарного фасциита справа, деструктивных изменений слева, дегенеративных изменений с двух сторон.

Диагноз: ПсА, эрозивный полиартрит, III стадия, острый дактилит стоп, спондилит, HLA-B27 положительный, двусторонний сакроилиит I–II стадии, ахиллобурсит слева, высокая активность: DAPSA — 46,63, BASDAI — 5,20, ASDAS — 2,68, функциональная недостаточность (ФН) 2. Бляшечный псориаз, псориагическая ониходистрофия. Состояние после артроскопической синовэктомии правого коленного сустава. Двусторонний коксартроз II стадии. Сопутствующие заболевания: латентный туберкулез, хронический терминальный илеит и колит.

Учитывая высокую активность ПсА, деструктивные изменения в суставах кистей и стоп, неэффективность и непереносимость сБПВП, сопутствующие заболевания, рекомендовано усиление терапии тсБПВП ингибитором ФДЭ4 АП.

10.07.2017 начата терапия АП. Через 14 нед приема препарата (17.10) по данным объективного исследования и УЗИ отмечена положительная динамика в виде исчезновения воспалительных явлений в суставах кистей и стоп, энтезита ахиллова сухожилия справа и уменьшения выраженности синовита правого коленного сустава. Уменьшилась площадь поражения кожи псориазом, BSA — 0,1%. ЧБС — 4, ЧПС — 1, ОЗП — 8 мм, ОЗВ — 9 мм, ОБП — 10 мм. Нормализовались лабораторные показатели: СОЭ — 2 мм/ч, СРБ — 2,7 мг/л. Снизилась активность ПсА: DAPSA — 7,07 (низкая активность). Сохранились функциональные нарушения (HAQ — 1,375). Достигнута МАЗ. Биохимические показатели были в пределах нормы: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 27 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 17 Ед/л, общий билирубин — 17 мкмоль/л, глюкоза — 5,0 ммоль/л, холестерин — 5,3 ммоль/л.

С сентября 2017 г. пациент самостоятельно начал снижать дозу метипреда и полностью отменил его к середине октября.

10.04.2018, через 9,5 мес (38 нед) монотерапии АП, пациент был осмотрен во время очередного визита. Сохранились боль при пальпации в отдельных мелких суставах стоп, единичные мелкие псориагические высыпания на коже волосистой части головы, правого локтя, BSA — 0,1%. ЧБС/ЧПС — 2/1, ОБП — 20 мм, ОЗП — 12 мм, ОЗВ — 10 мм, СОЭ — 5 мм/ч, СРБ — 4,6 мг/л, DAPSA — 6,66, BASDAI — 6,4, LEI — 0. Констатируется низкая активность заболевания, улучшились функциональные способности пациента (HAQ — 0,5), сохранилась МАЗ.

Неблагоприятных реакций не отмечалось. В первые 2 нед терапии АП наблюдался жидкий стул 1–2 раза в день, который в дальнейшем нормализовался. Уровень печеночных трансаминаз в пределах нормы: АЛТ — 23 Ед/л, АСТ — 15 Ед/л. Боли в животе, нарушения стула, примеси крови или слизи в стуле не было.

При повторном обследовании у фтизиатра 06.04.2018 отрицательной динамики не выявлено: диаскинтест оставался прежним (папула — 15 мм), рентгенография органов грудной клетки без патологии.

Таким образом, терапия АП у пациента с ПсА позволила существенно снизить активность заболевания, полностью отменить метипред 8 мг/сут и в/с инъекции ГК, перейти на прием НПВП только по требованию. Переносимость препарата была хорошей. Ухудшения течения сопутствующих заболеваний не отмечено. Продолжена монотерапия АП.

Больная Б., 51 года, обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Наensoвой в январе 2014 г. Страдает псориазом в течение 20 лет. Дебют ПсА в 2007 г. с воспалительной боли в спине (ВБС) и моноартрита левого плечевого сустава. С 2009 г. присоединился артрит мелких суставов кистей и стоп. В 2011 г. — госпитализация в НИИР, при обследовании выявлены двусторонний сакроилиит II стадии, эрозивный полиартрит, HLA-B27 отрицательный. С июля 2015 г. — острый дактилит пальцев стоп, талалгии, боль в шейном отделе позвоночника и плечевых суставах. Наблюдалось обострение ПсА и псориаза. Получала НПВП (мовалис, целебрекс) без стойкого эффекта. На фоне регулярного приема НПВП возникли боль в эпигастриальной области и диспептические явления, при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлен эрозивный гастрит. Отмечалась непереносимость многих лекарственных препаратов: через 1 мес приема СУЛЬФ 1 г/сут появилась выраженная боль в животе, после 3 подкожных инъекций МТ 10 мг/нед развилась острая вирусная инфекция, осложнившаяся острым бронхитом затяжного течения. Консультирована пульмонологом, при КТ легких поставлен диагноз хронического бронхита и интерстициального пневмонита. На фоне приема ЛЕФ (арава) 20 мг/сут возникли обострение хронического бронхита и розацеа папулопустулезного типа, в связи с чем неоднократно принимала курсы антибиотиков. На фоне сохраняющейся высокой активности артрита и спондилита 27.04.2017 была инициирована терапия ГИБП — адалимумаб (хумира) 40 мг. Через 36 ч после первой инъекции наблюдалась аллергическая реакция по типу крапивницы с выраженным зудом, которая была купирована в течение недели антигистаминной и дезинтоксикационной терапией.

При осмотре состояние удовлетворительное. Масса тела — 65 кг, рост — 168 см, ИМТ — 23. Псориагические бляшки в области волосистой части головы, туловища и конечностей: BSA — 9%, PASI — 8,8 балла. Псориагическая ониходистрофия кистей и стоп. Боль и ограничение движений в шейном и поясничном отделах позвоночника. Артрит ПлФС и ПМФС обеих

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

стоп. Субакромиальный бурсит в области плечевых суставов с ограничением движений. Острый дактилит III пальца левой кисти, II и IV пальцев левой и II и III пальцев правой стоп. ЧБС – 19, ЧПС – 19. DAPSA – 48,75, BASDAI – 8,4, ASDAS – 4,32 (очень высокая активность), HAQ – 4. Результаты лабораторных исследований: СОЭ – 17 мм/ч, СРБ – 9,5 мг/л, HLA-B27 отрицательный, РФ IgM < 9,5 МЕ/мл. Значения глюкозы, билирубина, трансаминаз, креатинина в пределах нормы.

Диаскинтест 18.04.2017 отрицательный. КТ органов грудной клетки без признаков активного туберкулеза. Консультация фтизиатра 21.04.2017: активный туберкулез органов дыхания отсутствует.

При рентгенографии в кистях и дистальных отделах стоп выявлены сужение щелей суставов, множественные эрозии. В шейном отделе позвоночника лордоз выпрямлен, остеофиты и синдесмофиты передних углов тел C_{IV-V}.

Денситометрия 24.04.2017: минеральная плотность костной ткани (Т-критерий) составляла в поясничном отделе позвоночника (L_{I-IV}) -2,7 (остеопороз); в шейке левой бедренной кости -2,0 (остеопения); в целом в проксимальном отделе бедренной кости -1,2 (остеопения).

По данным ЭГДС – множественные эрозии слизистой оболочки антрального отдела желудка, картина антрального гастрита. Уреазный тест отрицательный.

На электрокардиограмме ритм синусовый. Частота сердечных сокращений – 71 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Увеличение левого предсердия. Эхокардиография 05.05.2017: уплотнение и кальциноз стенок аорты. Дилатация левого предсердия. Систолическая функция миокарда левого желудочка удовлетворительная, правого желудочка – на нижней границе нормы. Начальные проявления диастолической дисфункции миокарда правого желудочка. Незначительное уплотнение и утолщение створок аортального клапана. Краевое уплотнение и утолщение створок митрального клапана. Митральная недостаточность 2-й степени. Аортальная недостаточность 0–1-й степени. Регургитация трикуспидального клапана 1–2-й степени, клапана легочной артерии 1–2-й степени. Невыраженное уплотнение и утолщение листков перикарда. Небольшое количество жидкости в полости перикарда. По сравнению с предыдущим исследованием (4.04.2016) увеличились размеры левого предсердия, степень недостаточности митрального, трикуспидального клапанов и клапанов легочной артерии и в незначительной мере толщина миокарда левого желудочка. Консультация кардиолога: артериальная гипертензия 1-й степени, риск 2. Гиперхолестеринемия.

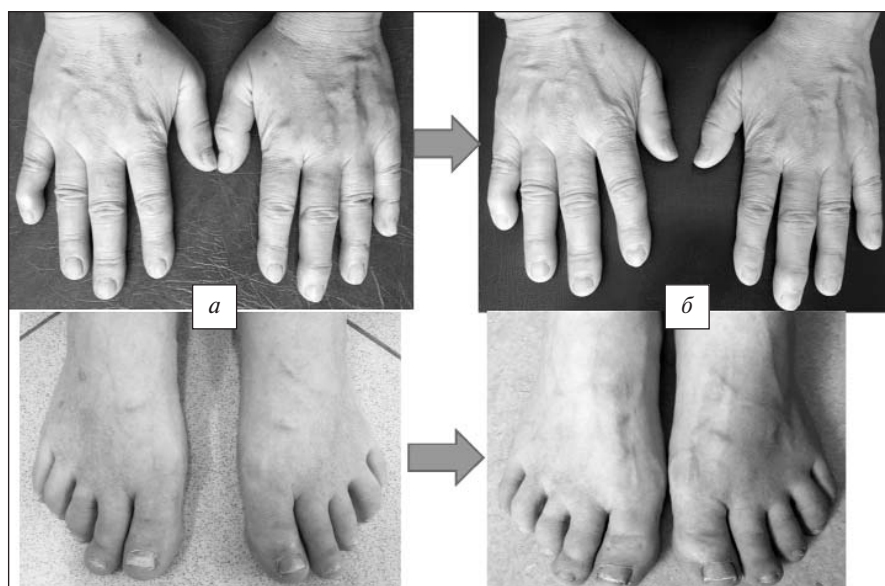


Рис. 1. Больная Б. Динамика поражения суставов кистей и стоп, а также ногтей до (а) и через 24 нед (б) монотерапии АП. а – DAPSA – 48,8, BASDAI – 8,4, ЧБС/ЧПС – 19. Острый дактилит пальцев стоп и III пальца левой кисти. Ониходистрофия; б – DAPSA – 24,3, BASDAI – 3,4, ЧБС/ЧПС – 11/7. Улучшение состояния ногтей стоп

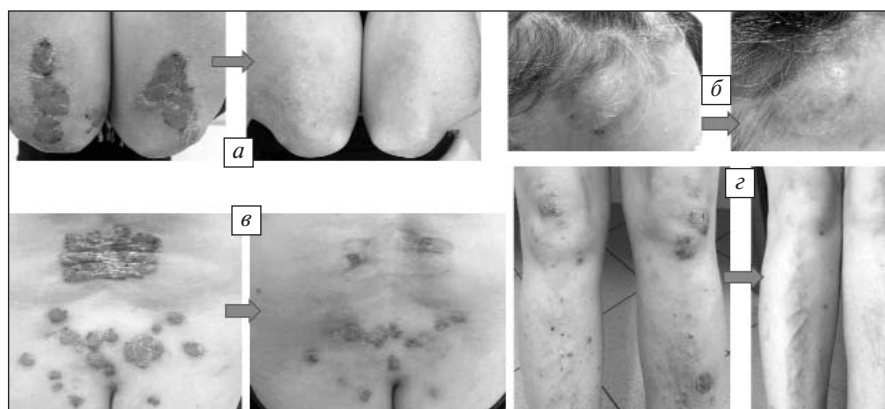


Рис. 2. Больная Б. а–г: динамика псориаза до лечения (BSA 9%, PASI 8,8 балла) и через 24 нед монотерапии АП (BSA 1%)

Рекомендованы гипохолестериновая диета, продолжение терапии ивабрадином и амлодипином в прежних дозах.

Диагноз: псориатический спондилит, двусторонний сакроилит II стадии, воспалительная боль и ограничение движений в шейном и поясничном отделах позвоночника, синдесмофиты, эрозивный полиартрит III стадии, острый дактилит пальцев стоп, талалгии, HLA-B27 отрицательный, активность высокая (BASDAI 7,4, DAPSA 48,75), ФН 2. Бляшечный псориаз, распространенная форма, прогрессирующая стадия. Псориатическая ониходистрофия. Остеопороз. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 1-й степени, риск 2. Дислипидемия 2а типа. Синусовая тахикардия. Диастолическая дисфункция правого желудочка. Небольшая митральная недостаточность. Эрозивный антральный гастрит. Розацеа папулопустулезного типа. Хронический бронхит. Пневмонит. Аллергическая крапивница на однократное введение 40 мг ингибитора ФНО α адалимумаба (хумира).

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Принимая во внимание сопутствующие заболевания, ограничивающие выбор традиционной терапии, пациентке был назначен АП в сочетании с небольшой дозой НПВП (целебрекс 200 мг/сут).

Через 14 нед терапии АП улучшилось самочувствие, уменьшились боль и припухлость суставов стоп, увеличился объем движений в плечевых суставах. Площадь и выраженность поражения кожи уменьшились, BSA — 3%. ЧБС — 15, ЧПС — 5. Отмечалось снижение СОЭ до 15 мм/ч и уровня СРБ (0 мг/л), уровень трансаминаз печени — в пределах нормы. HAQ — 1,25. DAPSA — 27, BASDAI — 5,8, ASDAS — 1,93, что свидетельствует о сохранении умеренной активности заболевания.

Через 24 нед приема АП значительно улучшилось состояние кожи и ногтей, BSA — 1%. ЧБС — 11, ЧПС — 7. Сохранялась умеренная активность заболевания: DAPSA — 24,3, BASDAI — 3,4, СОЭ — 15 мм/ч, СРБ — 0 мг/л (рис. 1, а, б, рис. 2, а–г).

Серьезных НЯ в период лечения АП не отмечалось. Первые 2 нед, во время эскалации дозы АП, наблюдались головная боль и бессонница, которые в дальнейшем не беспокоили. Обострений хронического бронхита, аллергических реакций не зафиксировано. Больная была удовлетворена достигнутым эффектом и настроена на дальнейшее лечение этим препаратом. Монотерапия АП продолжена.

Больная Ш., 31 года, псориаз с локализацией высыпаний на коже волосистой части головы и локтей отмечается с 2003 г. Дебют ПсА в 2013 г. с моноартрита левого коленного сустава с кистой Бейкера, энтезита в области латерального надмыщелка правой плечевой кости. СОЭ — 34 мм/ч по Вестергрену, СРБ — 26,4 мг/л. С ноября 2013 г. начата терапия НПВП (аркоксиа 90 мг/сут), в/с введение ГК, МТ в подкожной форме (методжект) в дозе 15 мг, затем 20 мг/нед. Через 6 мес терапии наблюдались стойкое улучшение, полное очищение кожных покровов, исчезновение энтезита, снижение показателей лабораторной активности (СОЭ 16 мм/ч, СРБ 2,2 мг/л). Через 9 мес, в августе 2014 г., была достигнута клинко-лабораторная ремиссия (DAS28 1,94, DAS 0,91), которая сохранялась на фоне приема НПВП (аркоксиа 60 мг/сут) и поддерживающей дозы методжекта 15 мг 1 раз в 2 нед, с февраля 2016 г. — 10 мг 1 раз в 2 нед.

В июне 2016 г. появилась острая боль в пояснично-крестцовой области слева с иррадиацией в ногу, СОЭ — 26 мм/ч, СРБ — 4,3 мг/л. Выявлен двусторонний сакроилиит II стадии (активный слева, по данным магнитно-резонансной томографии), HLA-B27 отрицательный. В октябре 2016 г. возникли боль в левых плечевом и коленном суставах, энтезит в области правого локтевого сустава и месте прикрепления ахиллова сухожилия к правой пяточной кости, наблюдалось постепенное усиление проявлений псориаза. Была повышена доза НПВП (аркоксиа 90 мг/сут), периартикулярно в область энтезитов введен дипроспан, доза методжекта увеличена до 15 мг/нед. В связи с плохой переносимостью МТ (тошнота, рвота после введения) пациентка снизила его дозу до 15 мг 1 раз в 2 нед, а после 10.08.2017 полностью отменила препарат. С июля 2017 г. обострился суставной синдром. Отмечались острый дактилит III пальца правой и I, II, III и V пальцев левой стоп, артрит первых ПлФС стоп и левого лучезапястного сустава. ЧБС — 8, ЧПС — 6, ОЗП — 71 мм, ОБП — 68 мм, ОЗВ — 71 мм. HAQ — 0,875. LEI — 0. ВБС не беспокоила. Прогрессирование псориаза с распространением высыпаний по всему кожному покрову,

BSA — 10%. PASI — 9 баллов. СОЭ — 35 мм/ч, СРБ — 43,2 мг/л. Рост — 170 см, масса тела 90 кг, ИМТ — 31.

Диагноз: ПсА, полиартрит II стадии, острый дактилит пальцев стоп, двусторонний сакроилиит II стадии, HLA-B27 отрицательный, высокая активность (DAPSA 32,2), ФН 2. Бляшечный псориаз умеренной степени тяжести, прогрессирующее течение.

В связи с высокой активностью артрита и псориаза, а также плохой переносимостью МТ 02.10.2017 пациентке была назначена монотерапия АП. При очередном визите 25.01.2018, после 16 нед терапии АП 60 мг/сут в сочетании с НПВП (аркоксиа 90 мг/сут), положительной динамики не отмечено, сохранялись боль и припухлость в суставах: артрит коленных, больше левого, левых лучезапястного и плечевого суставов, первых ПлФС стоп, суставов предплюсны слева, острый дактилит V пальца левой и III пальца правой стопы. ЧБС увеличилось до 11, ЧПС — до 10. ОБП — 80 мм, ОЗП — 80 мм, ОЗВ — 65 мм. HAQ — 0,75, DAPSA — 41. Усилился псориаз, BSA — 8%, PASI — 12 баллов. СОЭ — 30 мм/ч, СРБ — 40 мг/л.

В связи с выраженным синовитом была проведена пункция левого коленного сустава, удалено 40 мл синовиальной жидкости воспалительного характера, введен дипроспан 1,0. Рекомендовано возобновить терапию МТ в дозе 15 мг/нед.

Через 24 нед (8 нед комбинированной терапии АП + МТ) отмечалось стабильное улучшение: уменьшение боли и припухлости в суставах, выраженности и тяжести псориатических высыпаний, BSA — 5%. ЧБС — 4, ЧПС — 4. ОБП — 20 мм, ОЗП — 20 мм, ОЗВ — 18 мм, PASI — 2,9 балла. ВБС не наблюдалось. В анализах крови 23.03.2018 СОЭ снизилась до 20 мм/ч, уровень СРБ — до 0,3 мг/л, все биохимические показатели в пределах нормы. Констатирована низкая активность ПсА (DAPSA 12,03). Продолжена комбинированная терапия АП 60 мг/сут и методжектом 15 мг/нед подкожно до наступления ремиссии. Планируется постепенное снижение дозы МТ до максимально переносимой.

Заключение. Представленные клинические случаи показывают, что при ПсА с умеренной активностью применение АП в дозе 60 мг/сут приводит к уменьшению проявлений периферического артрита и псориаза как в режиме монотерапии, так и в комбинации с МТ, способствуя достижению низкой активности болезни по индексу DAPSA и MAZ. У пациентов, ранее принимавших МТ, не рекомендуется отменять его сразу, одновременно с назначением АП, при необходимости возможно в/с введение ГК для снижения активности артрита, как это было сделано у нашей третьей пациентки. Следует сначала добиться стабильного улучшения состояния, поскольку эффект АП развивается постепенно — к 14–16-й неделе приема. Таким образом, МТ может служить временным «мостиком», так называемой *bridge-терапией*, на период накопления АП в организме и достижения его максимальной эффективности. Результаты применения АП, полученные в рамках клинической практики, совпадают с данными РКИ [11–17].

Интересно, что у нашего первого пациента не наблюдалось реактивации латентного туберкулеза на фоне лечения АП, это свидетельствует о безопасности препарата. В целом АП в дозе 60 мг/сут хорошо переносится больными. Среди нежелательных реакций, которые не привели к отмене препарата и постепенно прошли, зафиксированы головная боль, бессонница, жидкий стул. Профиль безо-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

пасности АП в представленных клинических наблюдениях совпадает с таковым в РКИ: не выявлено оппортунистических инфекций, включая туберкулез, злокачественных новообразований, сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее частые побочные эффекты — тошнота, ди-

арея, инфекция верхних дыхательных путей и головная боль [10, 12].

Более полный анализ всей группы пациентов, включенных в исследование, будет представлен после его завершения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коротаева ТВ. Псориатический артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
2. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, et al. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1251-1253. doi: 10.1093/rheumatology/kew390.
3. Wittmann M, Helliwell PS. Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2013 Apr 27;3(1):1-15. doi: 10.1007/s13555-013-0023-0. Print 2013 Jun.
4. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol*. 2012 Jun 15;83(12):1583-90. doi: 10.1016/j.bcp.2012.01.001. Epub 2012 Jan 10.
5. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol*. 2010 Feb;159(4):842-55. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00559.x. Epub 2009 Dec 24.
6. Keating GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs*. 2017 Mar;77(4):459-472. doi: 10.1007/s40265-017-0709-1.
7. Capone L, Rogovitz A, Gandhi AK, et al. Anti-inflammatory activity of apremilast against T cells, chondrocytes, and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts in vitro. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10 Suppl):1844.
8. Haber SL, Hamilton S, Bank M, et al. Apremilast: a novel drug for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Pharmacother*. 2016 Apr;50(4):282-90. doi: 10.1177/1060028015627467. Epub 2016 Jan 18.
9. Abdulrahim H, Thistleton S, Adebajo AO, et al. Apremilast: a PDE4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 May;16(7):1099-108. doi: 10.1517/14656566.2015.1034107. Epub 2015 Apr 11.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата ОТЕСЛА® ЛП-003829-060917, 2017 г. [Instructions for medical use of the drug OTESLA® LP-003829-060917, 2017].
11. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Longterm (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2015 Mar;42(3):479-88. doi: 10.3899/jrheum.140647. Epub 2015 Jan 15.
12. Crowley J, Wollenhaupt J, Reich K, et al. Long-term safety in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with apremilast: pooled analysis for C156 weeks in the ESTEEM and PALACE 1-3 phase 3 trials [abstract no. P2052 plus poster]. In: 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016.
13. Nash P, Ohson K, Walsh J, et al. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract Number: 1703.
14. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast Is Associated With Long-term (4-Year) DAS-28 (CRP) Remission and Improvements in Skin Disease: Results From a Phase III Study in DMARD/Biologic-Experienced Patients With Active Psoriatic Arthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2017; 14-17 June 2017; Madrid, Spain. FRI0487.
15. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. Long-term (52-week) results of a phase 3, randomized, controlled trial of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis (PALACE 2). *Arthritis Rheum*. 2013;65(10 Suppl):S346-7.
16. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul;73(1):37-49. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.049.
17. Papp K, Cather J, Rosoph L, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 25;380(9843):738-46. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60642-4. Epub 2012 Jun 29.

Поступила 15.07.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.